FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965.

THÈSE

N° 774

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Marie-Suzanne GUION

née le 17 février 1935 à Alger

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DU PETIT MAL COMITIAL PAR ETHOSUXIMIDE.

Président : M. Stéphane THIEFFRY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Marie-Suzanne GUION

née le 17 février 1935 à Alger

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DU PETIT MAL COMITIAL PAR ETHOSUXIMIDE.

Président : M. Stéphane THIEFFRY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) ; POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) ; GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie		GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses		BASTIN (R.)
Médecine		AZERAD (E.)
		BOUR (H.)
		LAMBLING (A.)
		LHERMITTE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)
		PERRAULT (M.)
		SIGUIER (F.)
		WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie		MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie		KREIS (B.)
Rhumatologie		DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0014

A mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mon Fils

A mes Beaux-Parents

A Monsieur le Professeur THIEFFRY

Qui nous fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Pierre CHASSAGNE

Qui a inspiré le sujet de cette thèse
et qui nous a accueilli dans son service.

En témoignage de notre reconnaissance.

Nous remercions

Madame le Docteur Lucile GEORGES-JANET

Qui nous a aidé dans la réalisation de ce travail.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur Agrégé VIALATTE

Monsieur le Docteur CHIGOT

Monsieur le Professeur VARANGOT

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Monsieur le Professeur LEYMARIE

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Docteur LAJOUANINE

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Généralités sur le Petit Mal

- Chapitre I : Remarques sur le Petit Mal
- Chapitre II : Place du PM dans la classification des épilepsies.
- Chapitre III : Place des médicaments du PM dans l'arsenal thérapeutique anti-épileptique.

DEUXIEME PARTIE : le PM 671 est un dérivé des succinimides.

- Chapitre I : Formule chimique
- Chapitre II : Pharmacologie
- Chapitre III : Expérimentation clinique
  - a) sur le PM pur
  - b) sur le PM associé
  - c) sur les pseudo-absences temporales et les autres épilepsies focales
  - d) sur le comportement et le psychisme.
- Chapitre IV : Modification des tracés E.E.G.
- Chapitre V : Incidents et accidents du traitement :
  - a) digestifs
  - b) nerveux
  - c) sanguins
- Chapitre VI : Résumé des modalités d'action et schéma thérapeutique.
- Chapitre VII : Comparaison avec les oxazolidines-diones
  - a) points communs
  - b) différences.

TROISIEME PARTIE : Revue de 25 observations personnelles.

1er groupe : 13 cas de PM typique

analyse : a) aspect clinique

b) aspect électrique.

résultats : a) cliniques

b) électriques

c) sur le comportement

d) comparaison des résultats obtenus chez 3 enfants traités successivement par les oxazolidines-diones et le PM 671.

2ème groupe : formes associées de petit mal.

Incidents et accidents.

CONCLUSION

oOo

INTRODUCTION

La première publication par ZIMMERMANN et BURGEMEISTER, en 1958, sur l'alpha-éthyl-alpha méthyl succinimide, ou PM 671, ou Succinutin, a fait naître un grand espoir chez les médecins intéressés par la thérapeutique du Petit Mal.

La découverte, treize ans auparavant, des oxazolidines-diones avait déjà suscité un très grand intérêt : c'était la première substance vraiment active contre cette forme d'épilepsie, devant laquelle de nombreux traitements (caféine, amphétamine, acidose, jeune cétogène) s'étaient montrés inefficaces. Cependant, deux éléments nuancèrent bientôt cet enthousiasme : la persistance de formes résistantes d'une part, et d'autre part la gravité de certains accidents, rares, mais nécessitant une étroite surveillance et l'arrêt définitif de la thérapeutique dès les premiers signes d'intolérance.

Aussi la survenue du PM 671 est-elle arrivée très à propos. Son action efficace sur le petit mal, sa bonne tolérance habituelle, ont attiré l'attention et fait l'objet de nombreuses publications.

Nous avons personnellement étudié l'effet du PM 671 sur les comitiaux traités à la Consultation de Médecine du Professeur CHASSAGNE, à l'Hôpital Trousseau.

Après la description clinique et électrique du petit mal, sa classification parmi les épilepsies, et la revue de l'arsenal thérapeutique spécifique, nous étudions dans la première partie la formule chimique du PM 671, et ses propriétés pharmacologiques.

La seconde partie est consacrée à l'étude de l'action de ce médicament sur les formes cliniques et électriques de la maladie, et à l'examen des incidents susceptibles de survenir au cours du traitement. Après avoir résumé les modalités d'action et établi un schéma thérapeutique, nous comparons les analogies de l'éthosuccimide et des oxazolidines-diones.

Nous passons en revue, dans la troisième partie, nos 25 observations personnelles. Un premier groupe compte les enfants atteints de petit mal pur, tandis que le second comporte diverses formes de l'épilepsie.

L'importance de l'amélioration clinique, la modification du tracé électrique, la rareté des accidents ou incidents, nous permet de voir en l'éthosuccimide le médicament de choix du petit mal, tandis que son action est moins probante sur les autres formes de comitialité.

oOo

P R E M I E R E P A R T I E

GENERALITES SUR LE PETIT MAL

CHAPITRE I

REMARQUES SUR LE PETIT MAL

Le Petit Mal épileptique est une affection fréquente. Elle a été parfaitement définie dans le cadre de l'épilepsie grâce aux travaux de GIBBS et LENNOX, dont l'étude portait sur 1.260 épileptiques de tous âges. La pratique et l'étude systématique des tracés E.E.G. leur a permis de dégager des règles qui n'ont pas été remises en question depuis leurs travaux : (1935-1945).

Le petit mal est une maladie de l'enfance

Sur ces 1.260 épileptiques, dont 22 % étaient des mineurs, les auteurs comptent : 93 cas de PM purs, dont 80 % avaient moins de 20 ans,
181 cas de PM et grand mal associés, dont 53 % avaient moins de 20 ans.

Le petit mal peut présenter trois aspects cliniques : "la triade du petit mal" :

1 - L'absence pure est caractérisée par une dissolution brève de la conscience (5 à 30 secondes), apparaissant brusquement, sans prodrome, ni aura, suivie immédiatement d'un retour à une conscience claire.

2 - Le petit mal myoclonique que LENNOX décrit ainsi : "contractions uniques des muscles de la flexion intéressant un ou deux bras, ou bien les muscles du tronc, sans perte de connaissance décelable et plus fréquentes le matin". Il les compare aux "bonds d'endormissements".

Cette forme est à différencier de l'épilepsie myoclonique. D'après GASTAUT, une myoclonie des membres inférieurs peut projeter l'enfant à terre.

3 - Le petit mal akinétique, qui consiste en une soudaine perte du contrôle de posture avec chute de la tête, ou chute du corps, sans avertissement ni myoclonies. Habituellement l'enfant se relève immédiatement, mais peut rester mou ou inconscient plusieurs minutes. Ces chutes peuvent survenir des dizaines ou des centaines de fois par jour.

L'absence s'intègre dans un comportement neuro-végétatif plus ou moins évident (troubles vasomoteurs de la face, sueurs, vomissements).

L'absence peut s'accompagner d'automatismes moteurs (marche, mouvements des membres supérieurs). L'absence avec automatisme est à distinguer des pseudo-absences temporales où la perte de la conscience est moins totale et les mouvements plus élaborés.

La disparité de ces trois éléments de la triade n'est qu'apparente, car ils comportent des points communs, tels que leur grande fréquence (plusieurs fois par jour), la brièveté des attaques, le début et la fin brutale, la résistance aux thérapeutiques anticonvulsivantes classiques, la non dégradation de l'état psychique, et enfin l'aspect de l'E.E.G. qui montre parfois un type très particulier et spécifique d'altérations : des bouffées paroxystiques de pointes ondes à 3 cycles/seconde groupant une vingtaine ou une trentaine d'éléments, survenant en décharges généralisées, bilatérales et synchrones, au sein d'un tracé normal ou dysrythmique.

Parfois on constate d'autres altérations moins significatives, comme des trains d'ondes sinusoïdales de grandes amplitudes asymétriques et asynchrones, à rythme lent (3 cycles/secondes), qui ont été rapprochées des bouffées de pointes-ondes, avec lesquelles elles coexistent bien souvent sur le même tracé ou sur des tracés successifs. Elles auraient la même signification (GASTAUT).

On peut aussi observer des bouffées de polypointes isolées, ou suivies d'une onde lente ("aspect de polypointe-onde") de grande amplitude, dans les aires frontales et rolandiques, accompagnant parfois des clonies

musculaires et que les électro-encéphalographistes nomment "myoclonies électriques".

A signaler également l'aspect dit de "petit mal variant", c'est à dire pointes-ondes de morphologie un peu atypiques et moins régulières à 2 ou 2,5 cycles/seconde, ne survenant plus en bouffées bien nettes, mais toujours relativement symétriques et synchrones.

Ces divers aspects du tracé électro-encéphalographique sont à bien connaître, car souvent l'aspect clinique n'est pas suffisamment typique pour poser les indications d'un traitement spécifique de petit mal. Dans certains cas, c'est uniquement sur la vue d'images E.E.G. de petit mal qu'on est amené à prescrire ce traitement, qui constitue alors un test diagnostique.

LENNOX insiste sur le terme "petit" qui ne doit pas prêter à confusion ; le petit mal n'étant pas une forme bénigne d'épilepsie, mais la forme la plus pure d'épilepsie centrencéphalique.

C'est pourquoi son évolution ultérieure ne sera pas automatiquement la guérison à la puberté, mais au contraire pourra être marquée dans un assez fort pourcentage par l'apparition de grandes crises. Cette crainte doit dominer le pronostic et le traitement.

A ce sujet, l'étude suivie de CURNIER et KOOI est très intéressante. Leurs résultats portent sur 32 sujets, âgés de 15 à 36 ans, ayant été atteints dans leur enfance d'un petit mal typique. Ces 32 cas ont été sélectionnés parmi 650 enfants traités pour petit mal sur des critères cliniques et électriques rigoureux, éliminant les grands mals associés, les petits mals avec chute ou myoclonies, et les tracés atypiques.

Ils notent 12 guérisons (soit 37 %), 13 cas de petit mal seuls (soit 41 %), 2 grand mal seuls et 5 associations de grand et petit mal (soit 22 %) de grand mal seul ou associé).

Sur le plan étiologique, le petit mal est le plus souvent une épilepsie essentielle, mais parfois une épilepsie acquise, séquelle d'une encéphalite ou d'un traumatisme obstétrical.

PENFIELD et JASPER ont publié un cas de petit mal associé à une tumeur frontale.

CHAPITRE II

CLASSIFICATION DES EPILEPSIES

Elle est basée sur des critères électro-cliniques.

A - GENERALITES

Parmi les épilepsies, on distingue deux groupes.

Le premier groupe correspond aux crises épileptiques généralisées, centrencéphaliques.

La décharge neuronique épileptique prenant son point de départ dans le centrencéphale, c'est à dire cette région que PENFIELD nomme "le tronc cérébral supérieur", qui représente pour lui le niveau supérieur de l'intégration neuronique (highest level).

C'est là que siègent les mécanismes indispensables au maintien de la conscience.

Ces crises de niveau supérieur comportent toujours une perte de connaissance, isolée dans le petit mal, et suivie d'une crise généralisée dans le grand mal.

Certains auteurs admettent actuellement que, dans les crises de petit mal, la décharge neuronique provoque la mise en jeu d'un système inhibiteur des convulsions, et que ce système est suffisamment actif lors des absences pour freiner la décharge dès qu'elle a pris naissance.

Ce serait donc ce système inhibiteur qui, selon son importance, son siège et sa durée, conditionnerait l'aspect clinique des épilepsies généralisées.

Le deuxième groupe comporte toutes les épilepsies focales ou partielles.

Le point de départ de la décharge neuronique est cortical, et la sémiologie varie suivant l'aire corticale responsable.

La possibilité de généralisation secondaire pose quelquefois un problème diagnostique ("forme majeure des crises locales" de PENFIELD).

Dans ce groupe d'épilepsies partielles, la forme qui nous intéresse plus particulièrement est celle des crises psychomotrices avec ses automatismes temporaux, parfois difficiles à différencier des automatismes du petit mal.

Schématiquement, on peut considérer les crises généralisées comme idiopathiques ou génétiques, et les épilepsies locales comme acquises. Nous avons déjà vu que cette distinction n'est pas absolue : en effet, certains petit mal sont acquis lors d'une agression traumatique ou infectieuse du système nerveux.

La corrélation électro-clinique n'est pas absolue dans l'état actuel de nos connaissances :

1 - Les électroencéphalogrammes du premier groupe lors des enregistrements critiques montrent que la décharge est d'emblée bilatérale, synchrone et symétrique sur les deux hémisphères.

a - Nous avons vu les images observées dans le petit mal : c'est là que la corrélation électro-clinique est la plus parfaite.

b - D'après GASTAUT, observant les images lors d'une crise de grand mal, la décharge est précédée d'une phase de désynchronisation, puis on observe un rythme d'ondes négatives de fréquence 10 cycles/seconde de grande amplitude (c'est le rythme épileptique recrutant) qui correspond à la phase tonique, puis lors de la phase clonique se combine à un rythme plus lent d'ondes négatives d'amplitude croissante.

2 - Le tracé des crises focales permet quelquefois de confirmer le diagnostic de localisation.

B - CHEZ L'ENFANT

Le problème de cette classification se complique encore, d'une part parce qu'on ne rencontre certains aspects critiques épileptiques que dans le jeune âge, d'autre part parce que l'on peut rencontrer chez un même sujet une évolution des aspects électro-cliniques de la maladie, du fait de la maturation cérébrale.

I - Particularités des crises généralisées chez l'enfant

A côté de la crise de grand mal, d'emblée généralisée, avec ses deux composantes électro-cliniques successives, toniques et cloniques, existent des crises frustes revêtant le type soit de crises toniques, soit de myoclonies.

a - Le spasme tonique prédomine sur la musculature axiale, se produit en flexion ou en extension ; il est bref et survient en salves, s'accompagnant de pertes de connaissance et de modifications végétatives.

Sa traduction électrique est variable : on peut constater un aplatissement global de l'activité électrique, ou une décharge de pointes d'amplitude progressivement croissante.

b - Les myoclonies représentent une forme clinique fruste et beaucoup plus banale des convulsions du nourrisson. Elles consistent en de brèves secousses musculaires, se produisant au cours du premier mois, et se traduisant par des ondes lentes survoltées prédominant sur une hémisphère. Plus tard seulement, aux environs de trois ans, elles prendront une organisation en polypointes typiques.

c - La maladie des spasmes en flexion avec hypsarythmie représente un aspect très particulier des crises généralisées avec, à l'E.E.G., un aspect de dysrythmie majeure du tracé entre les crises, c'est à dire anarchique, associant des ondes lentes polymorphes et des pointes ou pointes-ondes lentes de répartition diffuse, de grande amplitude, avec absence complète de rythme de base.

II - Particularités des épilepsies focales

a - Les foyers épileptiques présentent, chez l'enfant, une extrême diversité du point de vue étiologique, symptomatique et évolutif. On peut résumer ainsi leurs caractères particuliers :

- une association à des décharges bilatérales et synchrones, témoignant d'une réaction sous-corticale (un petit mal peut être associé à des foyers hémisphériques),

- une variabilité topographique (migration des foyers, foyers multiples),

- une diversité évolutive avec possibilité de poussées successives et de régression complète (sauf si l'étiologie de ces foyers est due à une large lésion cérébrale strictement unilatérale comme dans l'hémoplégie cérébrale infantile).

b - L'épilepsie psychomotrice nous intéresse plus particulièrement, car chez l'enfant il n'est pas toujours aisé de la différencier du petit mal.

Sur le plan électrique, nous avons vu la possibilité de décharges bisynchrones de petit mal, associées à des foyers hémisphériques temporaux d'une part, et d'autre part l'absence possible de foyers dans certaines épilepsies psycho-motrices.

A la dissolution de la conscience, de degré variable, d'autres manifestations sont généralement associées ; par exemple si les troubles psycho-sensoriels et les troubles du langage sont rares chez l'enfant, fréquents sont les automatismes moteurs, les troubles psycho-affectifs et végétatifs.

Au cours de la première année, les automatismes sont simples, atteignant la sphère orale (succion), ou les membres. A 4 ou 5 ans, ils sont plus complexes (grattage, mouchage). A partir de 12 ans, ils sont très élaborés, avec accès d'automatismes ambulatoires.

Les autres caractéristiques de ces crises sont leur aspect fruste, larvé, la variabilité sémiologique chez le même malade, leur intrication avec des crises convulsives généralisées (la moitié des cas, selon ROSSINI) ou des crises latéralisées (déviation céphalique, giration), et enfin les troubles intercritiques sont habituels (troubles psychiques chez le grand enfant).

Sur le plan E.E.G. ce n'est qu'à partir de 7 ans que peut se voir la crise à point de départ focal, constituée de rythmes rapides ou d'ondes lentes à pentes raides.

III - Modalité évolutive de l'épilepsie en fonction de l'âge

Le cerveau en cours de développement réagit de façon très différente à une même agression nerveuse, selon le stade de la maturation.

Certaines formes cliniques d'épilepsie ne se manifestent qu'à un âge déterminé.

Il en est ainsi du petit mal, qui survient au cours de la première enfance. Il ne constitue, comme nous l'avons vu, qu'une étape au cours de la maladie épileptique ; celle-ci a pu être marquée par des convulsions dans la première enfance, et se transformer en grand mal à l'âge adulte.

La maladie des spasmes en flexion, qui atteint l'enfant entre six mois et trois ans, en est un autre exemple.

Enfin, l'individualité des convulsions dans la période néo-natale en est une illustration frappante (crise focale de propagation incomplète et lente, se manifestant cliniquement par une crise fruste et très discrète).

L'importance de l'électro-encéphalogramme dans le diagnostic de l'épilepsie n'est plus à démontrer. De plus, c'est un guide indispensable pour poser les indications du traitement et pour juger de ses résultats.

oOo

CHAPITRE III

LES MEDICAMENTS ANTI-COMITIAUX

Chaque médicament anti-comitial possède une action spécifique plus ou moins nette sur telle ou telle forme de la maladie.

On peut les classer en deux grands groupes.

Le premier groupe comprend ceux qui agissent sur les crises partielles et la majeure partie des épilepsies généralisées à expression convulsive, c'est à dire inhibant la décharge épileptique proprement dite.

Font partie du deuxième groupe les médications possédant une action sur les crises généralisées où prédomine le mécanisme inhibiteur, notamment le petit mal.

Pour le premier groupe, citons entre autres :

1 - Les barbituriques demeurent le médicament de base de toute comitialité, qu'ils soient prescrits isolément ou en association.

Parmi eux, le phénobarbital est le plus utilisé, à des doses variant de 0,01 à 0,15 g/24 heures, administré à doses fractionnées en 2,3 ou 4 prises selon les cas.

Le Méphébarbital (Rutonal*) a peu d'emploi chez l'enfant.

L'acide diéthyl-méthyl-barbiturique (Gémonil Abbott*), non commercialisé en France, est utile dans les épilepsies dues à une lésion organique (hémiplégies infantiles, spasmes myocloniques).

2 - La Primaclone (Mysoline*) est prescrite en cas de grand mal. Des troubles ataxiques étant souvent observés au début de son administration,

il est peu employé en pédiatrie. Cependant, il reste indiqué dans les formes rebelles de grand mal, en association avec les barbituriques.

3 - Les dérivés de la Phénytoïne sont actifs dans le grand mal.

La posologie hébituelle de la phénytoïne est de 5 à 8 mg/kg/24 heures en deux ou trois prises.

Celle de la méphénytoïne (Sédantoinal*) est de 4 à 10 mg/kg/24 heures. Bien que très active, elle est difficilement utilisable en raison du risque d'agranulocytose.

Le 5-5 diphényl 3-tétra-hydroglyoxaline-4-one (Glior*) est un produit maniable et bien supporté. Il permet de réduire les doses de barbituriques dans le grand mal.

4 - Parmi les Acylurées, on peut employer :

la phénacétylurée (Epiclase*), très toxique pour le foie et les organes hématopoïétiques, donc peu utilisable.

La phényléthyl acétylurée (Trinuride*) agirait sur l'épilepsie temporale.

La N.Benzyl-B.chloropopionamide (Posédrine*), peu toxique, est un médicament d'appoint, habituellement utilisé en association.

5 - Certains anxiolytiques (tels que le Librium*) sont des médicaments d'appoint.

6 - Parmi les corticoïdes, c'est surtout l'A.C.T.H. retard qui est utilisée en pédiatrie. Il trouve son indication majeure dans la maladie des spasmes en flexion avec hysarythmie.

Dans le deuxième groupe de substances, on classe les médicaments spécifiques du petit mal :

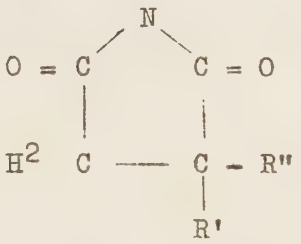
1 - Parmi la série des oxazolidines-diones, nous retenons la paraméthadione (Paradione*) et la triméthadione* qui en est un proche dérivé (3,5,5-triméthyloxazolidine-2,4 dione) (Epidione*, tridione*).

2 - Les succinimides (cf. tableau page suivante).

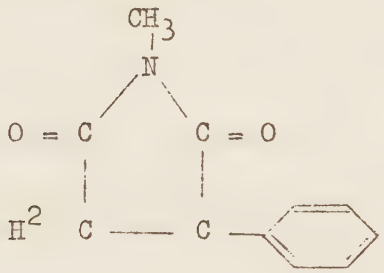
C'est en recherchant les analogues structuraux des diones que MILLER et LONG étudièrent de 1951 à 1953 la série des succinimides.

Quatre d'entre eux ont retenu l'attention.

Les Succinimides : la formule générale est la suivante :

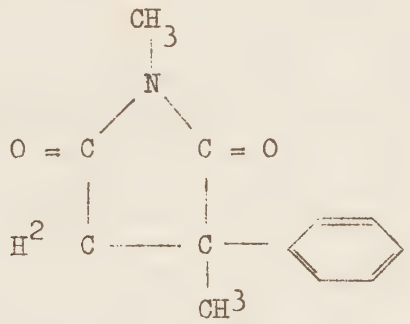


Quatre dérivés ont été synthétisés :

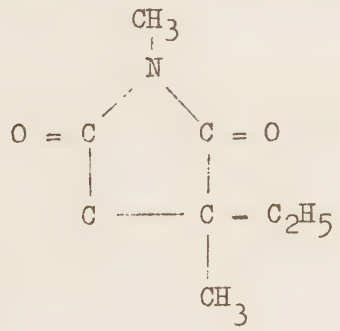


(1)- N Methyl phénylsuccinimide

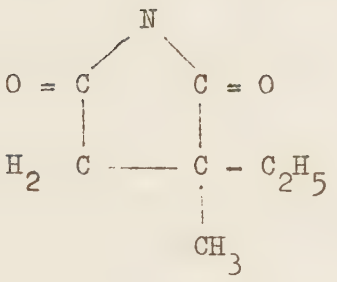
Lifène ou Milontin



(2)- Le N Méthyl-Phénylsuccinimide celontin



(3)- Le N Méthyl-éthyl-méthyl succinimide



④ - α Ethyl α méthyl-succinimide ou Zarontin
ou succinutin.

Le premier de ces dérivés, utilisé sous le nom de Lifène*, peu toxique, est néanmoins susceptible d'entraîner des phénomènes d'intolérance et parfois une atteinte rénale sous forme d'hématuries microscopiques. Son activité est faible.

Le second, le Célontin*, non spécialisé en France, semble plus actif, mais provoque dans 30 % des cas des incidents d'intolérance qui en limitent l'emploi.

Le troisième n'a pas été commercialisé.

Le quatrième, le Zarontin*, fait l'objet de notre travail.

oOo

D E U X I E M E P A R T I E

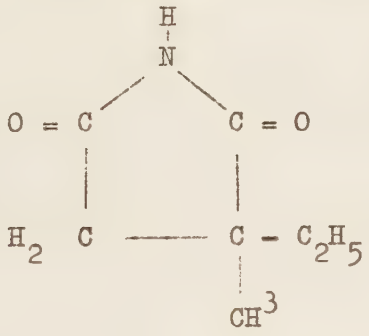
ETUDE DU ZARONTIN*

CHAPITRE I

FORMULE CHIMIQUE

Comme nous venons de le voir, l'alpha-méthyl-alpha éthyl succinimide, ou éthosuximide, ou Zarontin*, est un dérivé des succinimides.

Nous en reproduisons ci-dessous la formule.



oOo

CHAPITRE II

PHARMACOLOGIE

Cette étude, due à SOREL, traite de la toxicité aiguë et chronique d'une part, et des tests expérimentaux d'autre part.

A - TOXICITE

Toxicité aiguë :

Une dose unique de 750 mg/kg chez la souris provoque une incoordination et une dyspnée légère et passagère.

La dose léthale est de 1.531 mg/kg chez la souris.

Chez le lapin, 350 mg/kg per os en une prise ne provoque aucune réaction (dose infratoxique).

Toxicité chronique :

L'administration prolongée pendant cinq semaines de 2.680 mg/kg à la souris, et de 150 mg/kg pendant 61 jours chez le singe n'entraîne aucune réaction, ni aucune lésion.

B - TESTS EXPERIMENTAUX

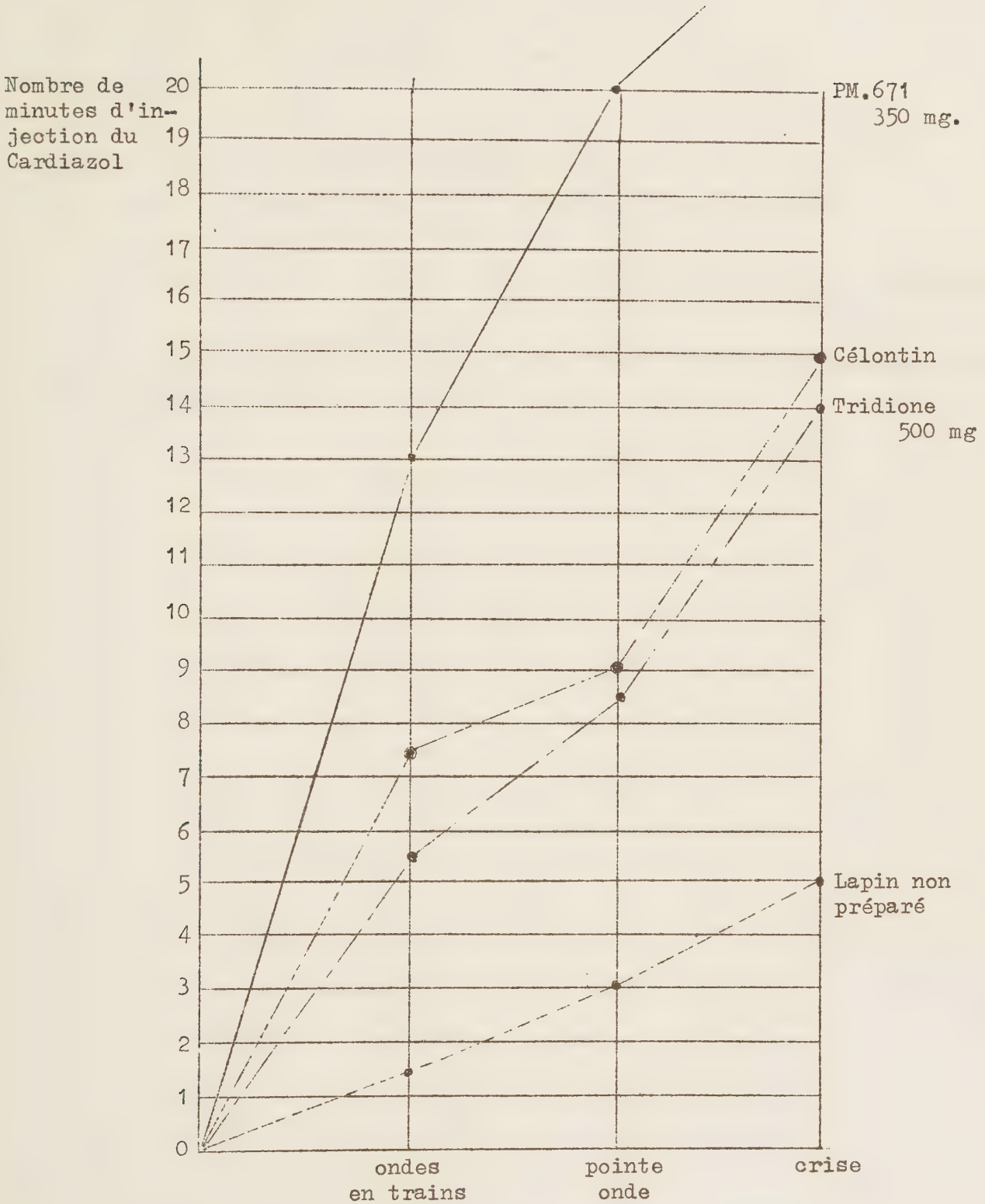
SOREL a pratiqué trois tests différents : au Cardiazol, à la Pantocaîne, à l'électrochoc.

Test au Cardiazol :

Parmi les tests mis au point pour étudier les substances actives contre l'épilepsie, le test électro-graphique au Cardiazol permet de mettre en évidence les propriétés remarquables du PM 671 (Zarontin*).

Technique de ce test : L'injection lente de Cardiazol dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 2 kg non préparé permet d'observer :

- avec 15 mg/kg de ce produit, une crise d'épilepsie généralisée, clinique, accompagnée d'une importante dysrythmie paroxystique E.E.G.
- avec 7,5 mg/kg une dysrythmie paroxystique E.E.G. caractéristique et constante, sans manifestations cliniques décelables ; ondes en train à 3 cycles/secondes environ, mêlées de pointes.



CARDIAZOLOGRAMMES COMPARES D'après SOREL

Ce graphique reproduit la modification des seuils d'apparition des trois grapho-éléments individualisés par SOREL, lors de l'injection lente de Cardiazol chez le lapin, par diverses substances administrées à la dose infratoxique.

Comme on peut le constater, le PM 671 (Zarontin*) constitue donc la meilleure substance actuellement découverte pour élever le seuil des différents grapho-éléments induits par l'injection lente de Cardiazol.

On ne note pas d'influence marquante sur le test à la Pantocaïne.

Le PM.671 (Zarontin*) ne possède aucune efficacité contre l'électrochoc, chez la souris.

oOo

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Par comparaison avec son action sur les différentes formes d'épilepsie, il résulte que le PM 671 est le médicament spécifique du Petit Mal.

Etant donné son efficacité et son innocuité, il a été essayé, par extension, dans les formes atypiques de petit mal, dans les formes associées au grand mal, dans les formes associées aux troubles psychiques et aux encéphalopathies, enfin dans les absences non pycnolectiques.

I - Action du Zarontin* sur le petit mal pur

Tableau I

		Nombre de cas	Bons ⩾75 %	Partiels ⩾ 50 %	Nuls	Arrêt Intolérance
ZIMMERMANN BURGEMEISTER	1958	109	66 %	26 %	6 %	2 %
GORDON	1961	16	60 %	40 %		
DONGIER GASTAUT ROGER	1961	21	75 %	20 %		5 %
GOLDENSOHN	1962	62	74 %		24 %	
LIVINGSTONE	1962	21	40 %	42 %	18 %	
COHADON LOISEAU	1963	41	71,5 %	7 %		20 %

Ce premier tableau résume les résultats cliniques obtenus sur le petit mal pur.

On peut retenir le chiffre de 70 % de bons résultats (disparition de 75 % des absences au minimum).

Le pourcentage d'arrêt thérapeutique est important : 20 % pour LOISEAU en 1963.

Les résultats du Zarontin* sont remarquables : en effet, chez 21 patients, rebelles à toute thérapeutique, GASTAUT obtient 16 guérisons spectaculaires : d'emblée chez 5 patients, et définitivement au bout d'une semaine chez un autre.

Les résultats ne sont pas toujours obtenus d'emblée : ZIMMERMANN et BURGEMEISTER notent que le pourcentage de contrôle complet augmente après deux ans : en effet il passe de 28 % après six mois de traitement à 42 % au bout de deux ans.

La dose optima s'obtient par augmentation progressive des doses en commençant par une ou deux capsules, en augmentant d'une unité chaque semaine jusqu'à l'obtention de l'effet cherché.

ZIMMERMANN n'a pas trouvé de relation entre le nombre d'accès préalables et le degré de réduction des accès.

Enfin, tous ces auteurs associent au PM 671 un traitement anticonvulsif de couverture.

II - Action du Zarontin* sur le Grand Mal seul ou associé au PM

Tableau II

Auteurs	Nombre de cas	Association	Thérapeutique	Résultats
DONGIER GASTAUT 1961	6	4 PM + GM 2 GM	Gardénal + Zarontin Zarontin seul Arrêt du PM671 dans 1 cas	Guérison Aggravation Réapparition de grandes crises malgré gardénal.
COURJON 1962	15	GM + PM rebelles	Gardénal + Zarontin	11 résultats + 4 échecs (crises généralisées).
LUPARESI	3	GM + PM	Traitement associé	Pas d'aggravation
HEATFIELD	19	GM + PM	"	"
LORENTZ DE HAAS	58	22 GM + PM 4 GM 32 PM		5 améliorations 10 indécis, 7 aggravés, 1 amélioration 0 crise.
COHADON LOISEAU 1964	17	GM + PM	Traitement associé +	6 résultats + 8 indécis, 1 cas nul
ZIMMERMANN BURGEMEISTER 1958		GM + PM		59 % guérison plusieurs aggravations.

Ce second tableau expose les effets du PM 671 sur l'association petit mal + grand mal, d'après sept auteurs.

On peut en conclure :

- que l'efficacité du PM 671 sur la composante petit mal reste semblable : 70 % des malades, en effet, en tirent un bénéfice presque total ;

- mais que pour les manifestations type grand mal, on note soit un rôle négligeable sur le grand mal (traité dans la plupart des cas par des anticonvulsivants), et c'est la majorité des cas, soit au contraire, très rarement, une amélioration de la composante grand mal. Il en est ainsi de l'exemple de COURJON, qui rapporte la guérison de onze malades sur quinze, présentant l'association grand mal + petit mal, rebelle à toute thérapeutique. Traitant 17 cas de cette même association, LOISEAU note chez 6 d'entre eux une action efficace du PM 671 sur la composante grand mal. Toujours au sujet de cette même association, MANN et HABENICHT ont remarqué que le grand mal était plus aisé à équilibrer lorsque le petit mal était contrôlé.

- Mais c'est surtout une aggravation du grand mal, ou son apparition, que redoutent ces auteurs : chaque fois que ZIMMERMANN et BURGEMEISTER, DONGIER et GASTAUT utilisent le PM 671 seul, ils constatent l'aggravation de la composante grand mal. Cet inconvénient a disparu avec le traitement associé Phénobarbital + Zarontin*. LUPARESI, HEATFIELD, COHADON et LOISEAU, en administrant conjointement phénobarbital et zarontin*, n'observent jamais d'exacerbation du grand mal. Par contre, COURJON observe une aggravation chez 4 malades sur les 15 traités, malgré le traitement associé.

LORENTZ de HAAS s'est penché sur le problème : il étudie 107 malades hospitalisés et essaye d'expliquer l'effet contradictoire de la drogue sur les crises généralisées avec guérison dans certains cas, aggravation dans d'autres, effet nul enfin. Aucun critère clinique ne lui paraît concluant. Par contre, il retient la signification péjorative d'un foyer temporal préexistant, ou apparaissant en cours de traitement.

III - Action du PM 671 sur les épilepsies partielles

DONGIER et GASTAUT ont traité 11 cas d'"épilepsies partielles à type d'absences", caractérisées par des obnubilations paroxystiques de la conscience. L'E.E.G. montrait d'une part des lésions irritatives temporales, d'autre part des décharges de pointes-ondes. Le résultat du traitement fut nul.

COURJON et MIRIBEL notent un résultat nul, voire une aggravation des manifestations cliniques avec augmentation des "pseudo-absences".

L'épilepsie temporale est donc une contre-indication du traitement.

Les essais de cette thérapeutique sur les autres formes d'épilepsies partielles sont encore plus rares.

LANTERNIER rapporte deux observations. Il s'agit de "deux enfants porteurs d'une hémiplégie cérébrale infantile, dont les tracés électriques sont une succession de décharges épileptogènes envahissant l'hémisphère sain et l'hémisphère malade, obligeant à administrer des doses massives d'anti-convulsivants connus. Suxinutin les débarrassa des crises partielles et diffuses, et les tracés E.E.G. ont repris une ébauche d'organisation avec reprise d'un fonctionnement normal de l'hémisphère sain.

IV - Action du PM 671 sur les encéphalopathies présentant une symptomatologie de PM associé (absence, chute ou myoclonie).

GORDON traite 8 petit mal avec atteinte cérébrale sévère et obtient 8 échecs.

DONGIER et coll. traitent les petit mal résistants à la thérapeutique avec état de mal, et détérioration intellectuelle ; ils relèvent 3 échecs sur 4, le dernier présentant une diminution numérique des absences, mais la persistance des perturbations psychiques.

LANTERNIER traite 18 encéphalopathes, présentant des crises et des myoclonies incessantes, supprimant les chances éducatives que le niveau mental laissait espérer. Elle obtient 100 à 75 % de résultats positifs sur l'élément critique, et 60 à 70 % d'amélioration électrique, l'état intellectuel demeurant inchangé.

Personnellement, nous avons observé un cas similaire et obtenu des résultats comparables aux siens, nous les avons considérés comme un succès réel. Seul parmi l'arsenal thérapeutique mis en oeuvre, le Zarontin* permit à cette enfant la reprise d'une existence normale.

V - Action du PM 671 sur l'Hypsarythmie

SOREL a constaté chez deux enfants sur trois une amélioration nette, amélioration clinique, le tracé E.E.G. restant également perturbé.

GASTAUT note 3 échecs complets sur 3 essais.

VI - Action du PM 671 sur le comportement et le psychisme des enfants atteints de petit mal.

COHADON et LOISEAU ont été frappés par l'incidence du traitement sur les troubles caractériels et les difficultés scolaires de leurs malades. Ces troubles étaient notés dans plus d'un tiers de leurs observations et ont constamment été améliorés de façon sensible. Ce même effet était déjà signalé par DONGIER et GASTAUT.

Ce résultat est-il en rapport avec la disparition d'un trouble gênant chez des enfants d'intelligence normale ? Ou bien la drogue a-t-elle une action directe sur le psychisme ?

Nous verrons aux chapitres des incidents et accidents que des troubles psychotiques sont apparus lors du traitement chez des adultes.

oOo

CHAPITRE IV

ASPECTS E.E.G. SOUS TRAITEMENT

COURJON et MIRIBEL ont étudié les modifications de l'E.E.G. chez l'adulte. Ils ont systématiquement contrôlé l'effet d'une posologie progressive par des E.E.G. hebdomadaires, et ont observé :

- dans un premier temps, le racourcissement des bouffées anormales, devenant atypiques, visibles seulement lors de l'hyperpnée ;
- dans un deuxième temps, le changement du rythme de fond : augmentation du rythme des régions antérieures vers les postérieures, diminution d'amplitude du tracé prenant un aspect monotone et rigide ;
- le troisième temps n'entraîne plus de ralentissement des graphoéléments lors de l'hyperpnée.

Ces auteurs définissent ainsi la cote d'alerte, c'est à dire la dose maxima qu'il est prudent de ne pas dépasser.

Rares ont été les auteurs ayant adopté les modifications E.E.G. comme critères de traitement. Ils se sont, le plus souvent, basés sur l'amélioration clinique et ont constaté un pourcentage inférieur de normalisation électrique. Il est rare de retrouver l'aspect rigide évoqué par COURJON, provoqué par une posologie élevée, peu fréquemment prescrite.

D'après la lecture du tracé E.E.G., LOISEAU essaie de prévoir l'efficacité probable de la drogue, et l'évolution clinique ultérieure :

1 - Il interprète comme de fâcheux pronostic tous les accidents intercritiques, discontinus et localisés à type de pointes ondes ou ondes lentes retrouvées sur l'E.E.G. qui, pour lui, "signent l'organicité".

2 - Il attribue la même signification à la photosensibilité. C'est un signe de comitialité, souvent associé aux anomalies focales précédentes, impliquant une résistance plus ou moins grande aux thérapeutiques spécifiques du petit mal, favorisant l'apparition ultérieure d'un grand mal.

C'est surtout en cas de crises photogènes, lors de la mise en route du traitement, que les crises généralisées sont le plus redoutées.

oOo

CHAPITRE V

INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT

On peut classer en trois chapitres les incidents ou accidents dus à la thérapeutique par l'éthosuximide, suivant qu'ils atteignent l'appareil digestif, le système nerveux, ou la formule sanguine.

1 - Les accidents d'ordre digestif sont habituellement bénins : anorexie, nausées, hoquet, gastralgies, amaigrissement.

Ces ennuis surviennent dans le 1/3 des cas et persistent rarement au-delà du premier mois de traitement. Ils sont responsables de nombreux arrêts thérapeutiques, parfois provoqués par la difficulté d'absorption par l'enfant de grosses capsules.

2 - Parmi les accidents atteignant le système nerveux, on note le plus souvent des céphalées, des vertiges, une certaine somnolence, ou au contraire une nervosité accrue.

Plus redoutables sont les crises convulsives généralisées : nous avons déjà vu cette éventualité du traitement par le PM 671 nécessitant l'adjonction de médications anti-convulsivantes.

MIRIBEL et NIETO ont cité le cas d'une crise tonique axiale survenue lors du traitement d'un petit mal, traduite par des troubles respiratoires, cardiaques et vaso-moteurs associés à un trouble moteur (chute brusque de la tête en avant, avec révulsion des yeux ; membres supérieurs en demi-flexion, membres inférieurs étendus et croisés au niveau de la cheville). Cette crise a duré de 8 à 10 secondes, s'accompagnant à l'E.E.G. de bouffées de pointes diffuses suivies d'une onde lente.

LAIRY fait mention de troubles psychotiques graves observés chez 2 adultes :

- Dans le premier cas, il s'agit d'une crise de "dépersonnalisation anxieuse avec sentiment de menace et de mort inéluctable, de transformation de l'ambiance, rappelant un dreamy state, une demi-heure après l'ingestion du produit".

- Le deuxième cas est celui d'un jeune homme atteint de petit mal associé de troubles psychiques (idée d'influence et de persécution). Après l'absorption de 0,500 g de PM 671, l'auteur a constaté la normalisation E.E.G. en même temps que la disparition des absences. Mais l'augmentation des idées de persécution a impliqué la diminution des doses. Cette nouvelle posologie a entraîné la reprise des décharges E.E.G. sans manifestations cliniques.

Enfin, GOLDENSOHN a observé sous traitement par l'éthosuximide un syndrome parkinsonnien, trouble assez rare, en particulier chez l'enfant.

3 - Les modifications de la formule sanguine sont exceptionnelles. Observées en cas de traitements multiples, elles ne permettent pas une accusation formelle de la drogue.

Sur 175 malades soumis à l'éthosuximide, KIOREOE note des modifications de la formule sanguine chez 3 d'entre eux (1 cas de leucopénie, un autre de thrombocytopénie, le 3ème de pancytopénie grave, non mortelle).

OLMER et MURATORE publient un cas d'agranulocytose sévère après traitement par le PM 671.

LIVINGSTONE a observé un cas d'agranulocytose.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons dégager les règles générales de l'administration du Zarontin*, et comparer ses effets avec ceux des oxazolidines-diones d'après nos observations personnelles.

oOo

CHAPITRE VI

A - INDICATIONS DU TRAITEMENT

L'alpha-méthyl-alpha éthyl-suximide entre dans l'arsenal thérapeutique de l'épilepsie centrencéphalique. Il possède une action plus particulièrement active sur les éléments de la triade du Petit Mal, sans que la notion de chute ou de myoclonies modifie le pourcentage de contrôles complets (73 %).

En cas de petit mal associé (au grand mal, à une encéphalopathie par exemple), cette action favorable ne s'exerce que sur le facteur petit mal, et peut, par contre être facteur aggravant des autres composantes. Pour cette raison l'éthosuximide est contre-indiqué dans les formes d'épilepsie partielle.

Il est à noter que deux facteurs conditionnent le schéma de cette thérapeutique : la variabilité de la réponse individuelle d'une part, et d'autre part la possibilité d'amélioration retardée.

B - MODALITES USUELLES D'ADMINISTRATION DU PM 671

La posologie moyenne, habituellement prescrite à l'enfant, est de 35 mg/kg ou de 1 g par mètre carré de surface corporelle.

Cette dose est atteinte progressivement, en commençant par un comprimé de 0,25 g avant 6 ans, et deux comprimés, de 0,25 g également, après 6 ans.

La dose quotidienne est répartie en plusieurs prises, et les capsules absorbées au moment des repas.

L'augmentation des doses est progressive, au rythme de 0,25 g par semaine jusqu'à obtention de l'effet cherché, c'est à dire la disparition des accidents cliniques ; en effet, si on obtient rarement la normalisation com-

plète du tracé électrique, on ne constate du moins son amélioration que longtemps après celle des signes cliniques.

L'éthosuximide est habituellement prescrit en association avec le phénobarbital. En cas de substitution aux oxazolidines, il est nécessaire de ménager une période de transition pendant laquelle ces deux drogues sont administrées simultanément. Non seulement cette association n'est pas contre-indiquée, mais peut même être utile, en particulier sur les formes résistantes aux oxazolidines diones.

C - CRITERES DE SURVEILLANCE

La surveillance du traitement par l'éthosuximide est basée sur un double contrôle régulier, clinique et électrique. Il est, d'autre part, prudent de vérifier régulièrement la formule sanguine.

On ne note pas de résistances lors du traitement, ni à la suite de son arrêt intempestif.

Comme nous l'avons dit, les principaux incidents, qu'ils soient d'ordre digestif ou nerveux, sont généralement bénins, les modifications de la formule sanguine sont rares, de même que la survenue des crises généralisées.

oOo

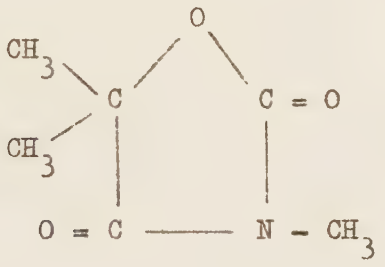
CHAPITRE VII

COMPARAISON AVEC LES OXAZOLIDINES-DIONES

Le bon effet de l'éthosuximide sur le petit mal n'enlève rien à la valeur incontestable des oxazolidines-diones sur cette affection.

Nous allons donc essayer de comparer leurs analogies.

Parmi les oxazolidines-diones, le corps chimique actuellement utilisé est la triméthadione (Tridione*, Epidione*), dont voici la formule chimique :



A - POINTS COMMUNS

1 - En nous reportant aux statistiques, nous voyons que la Tridione* est un produit d'une efficacité remarquable sur le petit mal.

Traitant 40 malades par cette drogue, LENNOX obtient 28 % de contrôles complets et 52 % d'améliorations (soit 1/4 de persistance des absences) et 20 % d'effets nuls.

Plus récemment, LOISEAU fait état, sur 50 malades, de 38 % de contrôles complets, de 32 % de contrôles partiels, et de 30 % de résultats nuls.

Par comparaison, le pourcentage de contrôle complet obtenu par le Zarontin* est de 48,5 %. pour sa part, ZIMMERMANN l'évalue à 61 % pour les petit mal purs. Donc, pourcentage supérieur au précédent.

2 - Le contrôle par les oxazolidines-diones, observé sur les absences en cas d'association petit mal + grand mal, est d'autant meilleur que le facteur absence prédomine sur le facteur grand mal.

3 - L'Epidione*, de même que le Zarontin*, peut aggraver un grand mal ou favoriser sa survenue. Les 10 patients, porteurs d'un grand mal associé à de rares absences, cités par LENNOX, en sont l'exemple.

4 - Comme pour le Zarontin, les résultats du traitement par l'Epidione sont fonction de la réponse individuelle, malgré l'identité de certains facteurs (poids, âge, forme clinique).

5 - On note également la possibilité d'une action retardée.

6 - Enfin, on a observé des contrôles complets après arrêt de la thérapeutique. Sur 4 malades traités, LENNOX ne note qu'une rechute.

B - DIVERGENCES

1 - Nous avons vu que le pourcentage de contrôle complet était supérieur avec l'éthosuximide : 48,5 %, contre 38 % par les dérivés des oxazolidines-diones.

2 - L'efficacité du PM 671 est identique sur les éléments de la triade du petit mal, alors que la tridione* est plus active sur les absences que sur le petit mal myoclonique et le petit mal akinétique.

3 - L'éthosuximide s'est montré efficace là où les oxazolidines ne peuvent être administrées :

Les 109 enfants traités par PM 671 par ZIMMERMANN et BURGERMEISTER étaient rebelles à toute tentative thérapeutique, comme les 60 cas cités par LORENTZ de HAAS, et les 21 cas de LIVINGSTONE.

VERGER et LOISEAU administrent du PM 671 à 21 enfants. Parmi eux, 7 étaient traités pour la première fois, et 14 avaient antérieurement reçu des oxazolidiones-diones. Parmi ces derniers, 10 étaient résistants aux diones, et 4 ont dû interrompre ce traitement pour intoxications.

Les auteurs n'observent aucune différence significative en comparant les résultats thérapeutiques de ces deux groupes.

4 - Comme le mettent en évidence les statistiques de ZIMMERMANN, les résistances secondaires apparues au cours des traitements par oxazolidines-diones sont très nombreuses.

ZIMMERMANN et BURGERMEISTER constatent, en effet, que la proportion de ces contrôles tombe de 36 % à 28 % entre le 6ème mois et la 2ème année d'évolution.

Rapprochons ces deux chiffres de ceux donnés par les mêmes auteurs lors d'essais sur le Zarontin*; les possibilités d'action retardée de la drogue s'évaluent ainsi : les contrôles complets sont de 28 % après 6 mois et montent à 42 % au bout de 2 ans.

On peut en conclure que les différences entre ces deux thérapeutiques, oxazolidines-diones et éthosuximide sont toujours en faveur du second, qui s'avère supérieur.

5 - Mais ce qui fait l'intérêt majeur du PM 671, c'est son innocuité, en comparaison des risques possibles entraînés par la triméthadione : phénomènes d'intolérance à type d'éosinophilie, photophobie, rash cutané, et surtout redoutables accidents sanguins (tels que leucopénie, agranulocytose) et rénaux (syndrome néphrotique entre autres).

D'après GASTAUT, le processus d'action de ces deux produits s'exerce en freinant la mise en jeu du système inhibiteur de la décharge neuronique.

En cas de surdosage ou d'absence de traitement anticonvulsivant associé, ces médications peuvent déclencher des crises généralisées. Mais de toute façon, non seulement une association de ces deux produits n'est pas contre-indiquée, mais elle est même recommandée par certains auteurs dans les cas difficiles. Ainsi, COURJON associe PM 671 et triméthadione dans les formes de petit mal atypique, en cas de persistance des anomalies électriques malgré un contrôle clinique satisfaisant.

En associant dans 4 cas diones et éthosuximide, GASTAUT a réussi à faire disparaître des absences, résistant à l'éthosuximide seul.

oOo

T R O I S I E M E P A R T I E

ETUDE DE 25 OBSERVATIONS PERSONNELLES

CHAPITRE I

CHOIX DES MALADES

Une série de vingt-cinq enfants a été traitée par l'éthosuximide à la Consultation de Médecine du Professeur CHASSAGNE, à l'Hôpital Trousseau, et suivie pendant une période variant de 3 mois à 3 ans.

Cette série de 25 enfants se répartit en 12 filles et 13 garçons, âgés de 3 à 15 ans.

Nous les avons séparés en deux groupes :

- Le groupe A, comprenant 13 enfants porteurs de petit mal typique, répondant à la définition électro-clinique de LENNOX, et
- le groupe B, comprenant 12 enfants atteints de formes associées de petit mal, ou de grand mal, ou d'épilepsie temporale, d'encéphalopathes et de caractériels.

Il ressort de cette répartition que les cas typiques de petit mal ne représentent pas la majorité : en effet, l'épilepsie peut revêtir de multiples formes, parfois difficiles à classer. Pour ce faire, divers ajustements de la thérapeutique d'après les résultats cliniques et électriques sont nécessaires.

Nous étudierons successivement les résultats cliniques et électriques pour chacun de ces deux groupes et en établirons la comparaison.

oOo

CHAPITRE II

ETUDE DU GROUPE A : PETIT MAL PUR

I - ASPECT CLINIQUE

A - Chez 9 enfants l'affection se traduisait par une absence pure. Cette manifestation s'intègre dans un "comportement végétatif" plus ou moins évident : simple pâleur de la face et céphalées (fréquemment), bouffées de chaleur dans 1 cas, sueurs profuses dans 1 autre, vomissements dans 2 cas.

Tous les degrés de profondeur de l'absence peuvent s'observer :

- lorsque le trouble de la conscience est incomplet, l'absence s'accompagne d'automatismes. Nous avons observé 1 cas de mâchonnement, 1 cas de battement des mains, 1 cas d'automatisme giratoire ;
- lorsque le trouble est très profond, on peut observer une somnolence, des céphalées, voire une perte d'urine post-critique comme dans 3 de nos cas.

B - Chez 3 autres enfants, l'affection s'accompagnait de myoclonies. Tous les degrés existent entre l'absence isolée et le petit mal myoclonique :

- les myoclonies palpébrales ne sont pas toujours perceptibles,
- un enfant a présenté devant nous des secousses oculaires nystagmiformes,
- un autre, des hochements de tête, saccadés et rythmés,
- enfin un cas de myoclonies des membres a été noté.

C - Nous avons également traité un petit mal akinétique.

Chez ces treize enfants, le nombre de crises est très variable : certains en présentent jusqu'à 30 par jour.

Le développement psychique et moteur est normal, la plupart sont de bons élèves.

Dans la moitié des cas environ, on peut noter en même temps que le début des troubles, des perturbations du sommeil à type d'agitation, et des troubles du caractère à type d'instabilité, de colère, de jalousie.

Parmi les antécédents de ces 13 enfants, on note :

1 - 4 cas de convulsions de la première enfance,

2 - et 3 cas de comitialité familiale.

II - ASPECT ELECTRIQUE

Le tracé électrique typique du petit mal peut se décrire comme suit :

A - L'élément critique

- Les décharges de pointes ondes généralisées peuvent s'observer sur le tracé spontané dans 9 cas, ou seulement lors des activations.

Elles sont rythmées à 3 cycles/seconde sauf dans la forme de petit mal akinétique où l'on a rencontré des images dites de petit mal variant avec pointes ondes de 1 à 2 cycles par seconde.

- D'autres éléments critiques moins typiques, telles que des trains d'ondes sinusoïdales de grande amplitude asymétrique et asynchrone, à rythme lent (3 cycles/seconde) ont été rapprochées des bouffées des pointes ondes avec lesquelles elles coexistent souvent ; elles auraient la même signification.

B - Le tracé de fond est rarement normal (2 cas seulement), mais le plus souvent dysrythmique.

C - Nous avons enfin recherché des anomalies localisées, constantes et fixes, rarement retrouvées dans ces cas de petit mal pur.

Nous en concluons volontiers que c'est, souvent, sur l'aspect d'un tracé électrique que l'on est amené à poser les indications d'un traitement par l'éthosuximide. Le cas de Béatrice D... en est un exemple :

Le début de la maladie remonte à l'âge de 3 ans 4 mois. L'enfant présente des crises convulsives avec raideur, puis tremblement au cours d'épisodes fébriles.

Ces crises s'accompagnent d'importantes manifestations végétatives (pâleur, vomissements), et sont suivies de miction. De plus, l'enfant présente des crises de mâchonnements nocturnes et une crise giratoire a été notée.

Cette symptomatologie nous a orientés vers un diagnostic de crises psychomotrices. Sous traitement par Alepsal*, suivi sans amélioration clinique notable, le tracé électrique s'aggrave, montrant à l'hyperpnée des bouffées de pointes ondes typiques.

L'enfant est alors mise au Zarontin* et, avec un recul de 2 ans, on peut juger d'une amélioration tant sur les crises, qui ont disparu, que sur les complexes électriques.

Cette observation illustre bien la difficulté qui existe parfois pour distinguer l'absence avec automatisme des "pseudo-absences" temporales. Ici la crise giratoire peut être considérée comme un automatisme de petit mal. (Un cas similaire est décrit par LOISEAU - VERGER).

III - RESULTATS DU TRAITEMENT

Faisant le bilan des résultats obtenus successivement sur le plan clinique et électrique, chez nos 13 malades, nous avons noté :

A - Sur le plan clinique

- Pour 10 enfants, nous avons constaté la disparition complète des absences (dès le début du traitement pour 7 d'entre eux, et pour les 3 autres après une durée de 3 à 10 mois).

Par deux fois, c'est l'augmentation progressive de la posologie (jusqu'à 1 gr 75 chez un enfant de 23 kg) qui a permis la disparition des absences ; les doses ont pu être diminuées par la suite. Pour un enfant de 12 kg c'est la prolongation d'une thérapeutique de 0,50 gr d'éthosuximide qui a permis d'aboutir à ce résultat.

- On a noté deux cas de rechute, toujours lors d'un arrêt intempestif du traitement, mais on n'a jamais observé de rechutes cliniques au cours d'un traitement régulièrement suivi.

- Chez trois autres enfants, on a vu persister quelques absences.

En résumé, on peut retenir les pourcentages suivants :

75% de contrôles complets,
15% de contrôles partiels,
10% de rechutes.

Nos résultats sont superposables à ceux notés par les auteurs déjà cités.

B - Sur le plan E.E.G.

Pour deux enfants, nous n'avons pas pu effectuer de tracé électrique de contrôle. Pour trois autres, les électroencéphalogrammes sont demeurés identiques, tandis que pour les huit enfants restants, la lecture du tracé a mis en évidence des modifications des complexes critiques d'une part, et du tracé de fond d'autre part.

1 - Modifications des complexes critiques : les bouffées paroxystiques de pointes ondes deviennent atypiques dans un premier stade, c'est à dire plus courtes dans le temps, ne s'accompagnant plus de manifestations cliniques. Elles peuvent disparaître complètement du tracé dans un deuxième stade, mais nous n'avons observé ce fait que quatre fois.

2 - Modification du tracé de fond : il devient plus rapide, plus régulier et moins ample. Nous n'avons observé qu'un seul cas d'aspect rigide.

C - Résultats sur les troubles du comportement

Pour les enfants atteints de troubles de cet ordre, les parents ont signalé une amélioration nette : l'attention redevient meilleure, le sommeil s'améliore, les troubles caractériels s'atténuent.

D - Cas particuliers

Parmi les enfants du groupe A (petit mal pur), trois d'entre eux étaient déjà soumis aux oxazolidines-diones.

1 - Le succès de l'éthosuximide fut évident chez le premier.

Christian R... 10 ans, présente depuis l'âge de cinq ans de très nombreuses absences. Pendant deux années il reçoit sans grand succès phénobarbital* et Epidione*. Dès la mise au Zarontin* le nombre des crises diminue, et l'augmentation progressive des doses permet leur disparition complète en un an en même temps qu'une amélioration du comportement. Il est à noter que de fréquentes interruptions du traitement n'ont pas créé de résistance.

2 - Les deux autres enfants étaient déjà équilibrés par les oxazolidines-diones, mais :

- chez le premier le contrôle de la totalité des absences a persisté malgré la modification du traitement, rendue nécessaire par la survenue d'une leucopénie.

- chez l'autre, traitée avec succès sur le plan clinique par la Tridione* la persistance des anomalies électriques nous a conduit à modifier le traitement :

Martine F... était âgée de 5 ans au début des premiers troubles de la maladie : elle présentait de nombreuses absences et des myoclonies palpébrales. Le tracé E.E.G. était celui de petit mal myoclonique avec activation importante par la S.L.I. L'éthosuximide permet le maintien du contrôle déjà observé (c'est à dire la disparition de 4/5 des absences) et la modification du tracé électrique (atypie des complexes devenant plus courts, et régularisation du rythme de fond).

A l'occasion du remplacement des diones par l'éthosuximide, on a noté la survenue d'une crise généralisée.

oOo

CHAPITRE III

ETUDE DU GROUPE B

Ce deuxième groupe comprend des enfants atteints de petit mal associé au grand mal, de grand mal isolé, d'épilepsie temporale, d'encéphalopathie, de troubles du comportement. Nous étudierons successivement sur chacun d'eux l'action de l'éthosuximide.

I - ACTION DU PM 671 SUR L'ASSOCIATION PETIT MAL-GRAND MAL

3 enfants associaient ces deux affections. Si les médications anticonvulsivantes administrées à ces enfants avaient entraîné le contrôle des crises généralisées, la persistance d'équivalents à type d'absences, de céphalées et vertiges, de troubles du langage a justifié leur mise à l'éthosuximide.

Ces épilepsies étaient photosensibles : deux enfants ont présenté des crises devant la télévision et, pour tous les quatre, c'est à l'occasion de la S.L.I. qu'on observait les images les plus typiques.

Le meilleur résultat fut obtenu chez Alain F... Son E.E.G. montrait pratiquement un tracé de petit mal ; cet enfant ne présentait plus de grandes crises, mais de nombreuses absences sous traitement par phénobarbital* et Lifène*. La substitution de ce dernier produit par l'éthosuximide fut marquée par une réapparition de trois crises généralisées, et la persistance des absences. Puis, rapidement, on constatait la disparition des accidents cliniques et la normalisation du tracé, prenant un aspect microvolté et rigide.

Chez cet enfant, les troubles du caractère, très importants, ne parurent pas nettement influencés par le PM 671.

Chez les deux autres, on a pu noter la disparition des équivalents, malheureusement de façon temporaire chez l'un d'eux ayant arrêté le traitement sans raison.

II - ACTION DE L'ETHOSUXIMIDE SUR LE GRAND MAL

Deux enfants étaient dans ce cas.

1 - Pierre-Edouard DIM... 5 ans, est soumis à un traitement par gardénal + Dihydan* depuis qu'il a présenté à l'âge de 18 mois des crises convulsives.

Aucune manifestation clinique n'a été notée depuis, mais la surveillance E.E.G. a mis en évidence un tracé typique de petit mal lors de la S.L.I.

Au cours du traitement par l'éthosuximide, l'amélioration clinique demeure et l'E.E.G. s'améliore.

Malheureusement, la survenue d'effets secondaires à type d'anorexie et de nausées a entraîné l'arrêt du traitement, et parallèlement une rechute électrique.

2 - Agé de 20 mois, Jean-Claude M..., soumis à un traitement par gardénal dès les premiers troubles, voit le nombre des crises généralisées passer de 2 par semaine à 1 par mois.

Ces crises résiduelles sont atypiques : il s'agit de crises d'hypertonie sans perte de connaissance.

Le tracé électrique, très altéré, comprend de nombreux éléments pointus, lents. L'action de l'éthosuximide n'ayant entraîné aucune amélioration, clinique ni électrique, le traitement est suspendu assez rapidement.

Nous pensons donc qu'en cas de grand mal, le traitement par PM 671 n'est fondé que si des éléments E.E.G. en faveur du petit mal existent.

III - ACTION DE L'ETHOSUXIMIDE SUR LES EPILEPSIES TEMPORALES

Nous avons pu équilibrer deux cas sur les 3 traités.

1ère Observation : Florence G... entre dans la maladie épileptique à l'âge de un mois, par un état de mal convulsif. Cet accident entraîne une surveillance régulière. On note jusqu'à trois ans une phase de latence clinique malgré la persistance des perturbations électriques.

A trois ans cinq mois, début des crises actuelles : crises faciales gauches avec trémulations de la langue et des lèvres, restant isolées ou se généralisant secondairement.

L'électro-encéphalogramme montre un aspect très irritatif du rythme de fond et un foyer temporal droit formé de points-ondes. Aucune bouffée généralisée de pointes-ondes n'a été observée.

Le gardénal seul, puis l'association gardénal et glior ne donnent aucun résultat. Sous traitement par Zarontin le nombre de crises évalué à deux par jour passe à deux par semaine. Le tracé électrique s'améliore également.

2ème Observation : Léone H... est traitée depuis l'âge de 9 ans pour une épilepsie temporale.

Elle décrit deux types d'accidents :

- Dans un intervalle de 8 mois, elle a présenté 11 crises faciales, caractérisées par des mouvements de l'hémiface droite, précédées d'une sensation gustative désagréable et accompagnées d'hypersialorrhée ; pendant la crise, aphasie, mais pas de perte de connaissance.
- Les autres manifestations étaient à type de myoclonies généralisées, ou localisées à la main droite avec paralysie post-critique de cette main pendant 5 minutes, avec également conservation de la conscience.

Un traitement par gardénal reste sans effet. Les données de l'E.E.G. montrant "à côté d'un foyer de pointes-ondes temporal gauche, des images de trains d'ondes sinusoïdales à prédominance gauche" ont incité à y adjoindre de l'Epidione*.

Ce nouveau traitement a permis la disparition complète des crises, mais n'a entraîné aucune amélioration électrique. La survenue d'une granulopénie a obligé à substituer aux dions des doses progressives d'éthosuximide, 0,50 g, puis 0,75 g, thérapeutique grâce à laquelle on a pu obtenir le maintien du contrôle clinique et une amélioration électrique : "disparition du foyer temporal, diminution du nombre et de l'ampleur des bouffées, normalisation du tracé de fond et négativation de la S.L.I."

3ème Observation : Manuel C... 12 ans, est soumis à un traitement par gardénal, institué à la suite de 2 crises épileptiques survenues la nuit. Le tracé E.E.G. effectué à ce moment confirme la comitialité.

Après 2 mois de traitement, le tracé est redevenu normal, et l'enfant n'a plus présenté de grande crise. Cependant, après une phase de latence, surviennent des crises faciales avec déviation de la bouche sur la droite et aphasie. La reprise de conscience est immédiate. Le tracé reste normal.

Le traitement par éthosuximide, poursuivi pendant 6 mois, reste sans résultat.

IV - ACTION DE L'ETHOSUXIMIDE SUR LES ENCEPHALOPATHIES

Les deux cas d'encéphalopathie que nous avons traités furent deux succès relatifs.

1ère Observation : Gisèle V... 12 ans, présente des séquelles d'encéphalite grippale, survenue à l'âge de 1 an, sous forme de retard mental sévère (quotient intellectuel à 0,25), et de séquelles motrices : l'enfant marche en élargissant son polygone de sustentation sans signes cérébelleux, ni paralytiques en foyer.

A l'âge de 11 ans, surviennent des crises comitiales généralisées et des chutes très nombreuses par myoclonies des membres inférieurs.

A la période où nous l'examinons, l'enfant est soumise à un traitement de 2 comprimés d'Epiclase* et d'I lentérule de Phénobarbital* par jour. Au cours de ce traitement, les crises généralisées surviennent une fois par mois, mais les chutes ne sont guère influencées, créant un handicap sérieux, l'enfant refusant de sortir, se tenant aux meubles pour marcher, interrompant tout essai de rééducation en raison des chutes.

Nous rapportons ces chutes à des myoclonies des membres inférieurs, diagnostic confirmé par l'E.E.G. : en effet, au moment de la S.L.I. l'enfant présente des clonies des pieds ; les images sont à type de bouffées de pointes-ondes.

Nous entreprenons un traitement par l'éthosuximide.

Malgré l'exacerbération du grand mal (3 crises pendant la 1ère semaine) et la persistance des chutes au début du traitement, nous maintenons cette thérapeutique en augmentant la posologie : 1 g/24 h.

Après une phase de disparition complète, les accidents reparaissent, plus brefs et plus rares, permettant la reprise de la rééducation.

Parallèlement, le rythme de fond du tracé E.E.G. s'aplatit et s'améliore nettement.

C'est donc un succès indéniable de l'éthosuximide qui permet la stabilisation d'une affection gênante.

Cet exemple illustre la possibilité d'action de la drogue après une certaine phase de latence.

2ème Observation : Christiane G..., 3 ans, présente une discordance entre un développement somatique et moteur, voisin de la normale, et un sérieux retard intellectuel en rapport avec des absences subintrantes empêchant tout contact avec l'extérieur. Le tracé spontané est de type PM variant, très fortement altéré avec de nombreuses pointes-ondes.

Un traitement par 0,75 g/24 h. permet une diminution du nombre d'absences. L'E.E.G. n'a malheureusement pas pu être contrôlé en raison du départ de l'enfant pour l'Algérie.

V - ACTION DE L'ETHOSUXIMIDE SUR LES TROUBLES DU CARACTERE

Deux enfants sont venus consulter pour troubles du caractère.

La lecture du tracé E.E.G. montrant une bouffée de pointes ondes à la S.L.I. nous a amenés à traiter le premier par PM 671 (enfant de 10 ans). Avec un recul de 6 mois, nous avons pu apprécier une amélioration indéniable du comportement et une normalisation parallèle du tracé électrique (plus d'activation à la S.L.I.).

Le deuxième enfant présentait des troubles à type d'agitation, d'agressivité, de jalousie, et un tracé perturbé. Il n'a tiré aucun bénéfice du traitement par l'éthosuximide. En réalité, il s'agissait plutôt d'un problème de psychiatrie et nous avons confié l'enfant au spécialiste.

Nous avons rapproché ces deux derniers cas des quatre cas de troubles caractériels observés dans le groupe A : il semble que l'effet du PM 671 est indéniable sur le comportement chaque fois que ces troubles accompagnent un petit mal, mais il paraît inefficace sur les troubles nerveux relevant d'une cause (opposition ou carence familiale) et nous savons ceux-ci fréquents chez les épileptiques.

VI - INCIDENTS ET ACCIDENTS OBSERVES DANS LE GROUPE A ET LE GROUPE B.

Parmi les 25 enfants formant le total de ces deux groupes, 11 ont parfaitement supporté le traitement.

Pour les autres, on a pu observer :

1 - des incidents d'ordre digestif, fréquents mais bénins, tels que nausées, anorexie, stagnation de poids (9 cas), et assez souvent une difficulté mécanique quant à l'absorption des capsules.

2 - Les troubles nerveux sont à type d'agitation, ou au contraire de somnolence. Les seuls ennuis majeurs sont les crises généralisées, que nous avons notées dans quatre cas :

- Deux de ces enfants étaient atteints de petit mal :

Le premier, Philippe S..., présentant des absences peu nombreuses suivies d'une période de somnolence, fit deux crises convulsives au moment de la phase d'invasion de la rougeole.

La seconde, présentant un petit mal myoclonique, ne fut que partiellement contrôlée par le PM 671 et fit une crise généralisée au début du traitement.

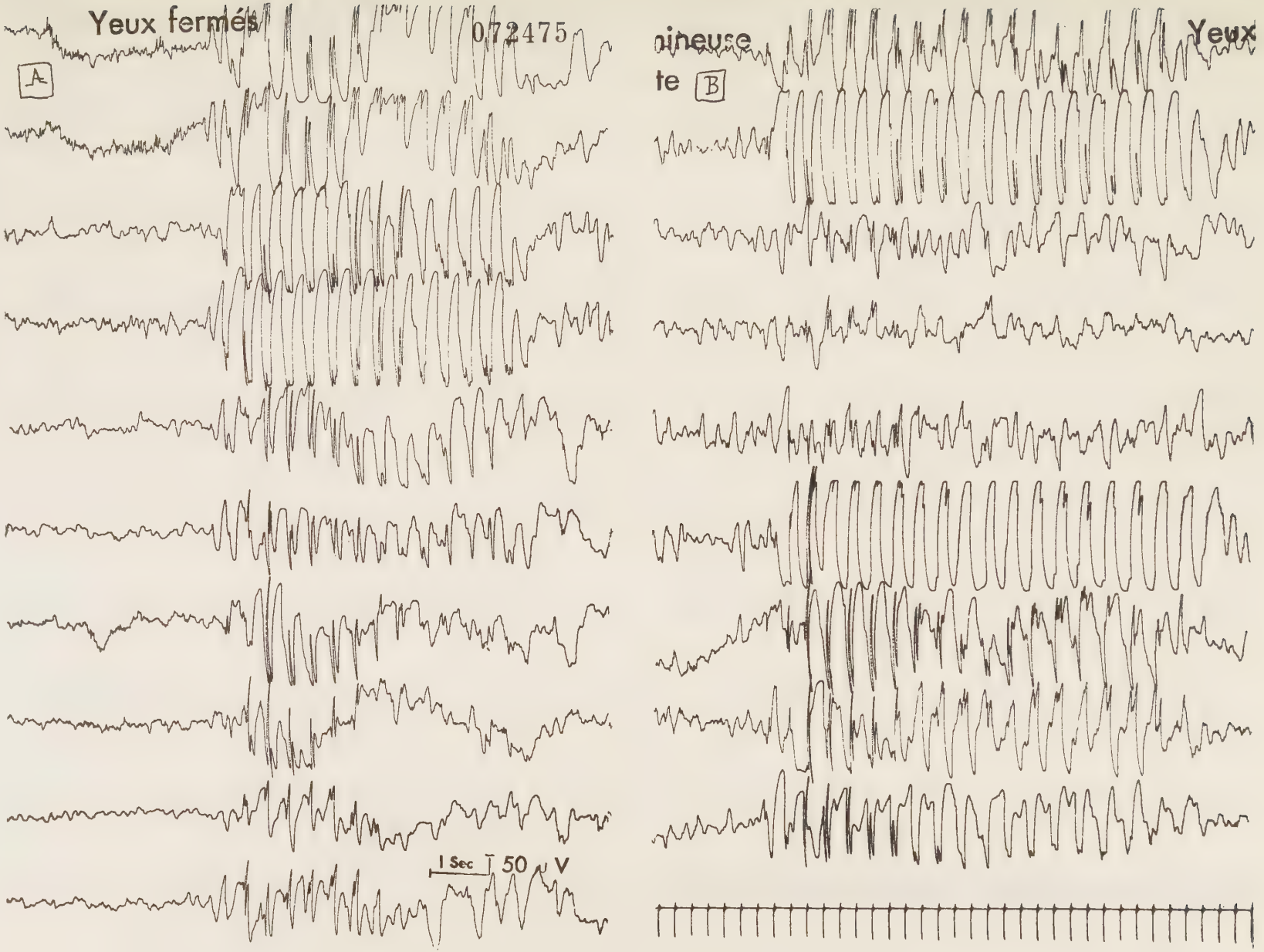
- Dans les deux derniers cas, il s'agissait d'enfant associant petit mal et grand mal.

Au total, il s'agissait dans ces quatre cas d'épilepsies photogènes (la S.L.I., très activante, faisait apparaître les images les plus typiques fait qui confirme l'opinion de LOISEAU et coll. qui considèrent la photosensibilité comme un élément de pronostic fâcheux au cours d'un petit mal.

Ces aggravations ne surviennent qu'au début du traitement et ne doivent pas le faire interrompre, sous peine d'en perdre un bénéfice futur possible.

3 - Nous n'avons jamais observé de modifications de la formule sanguine.

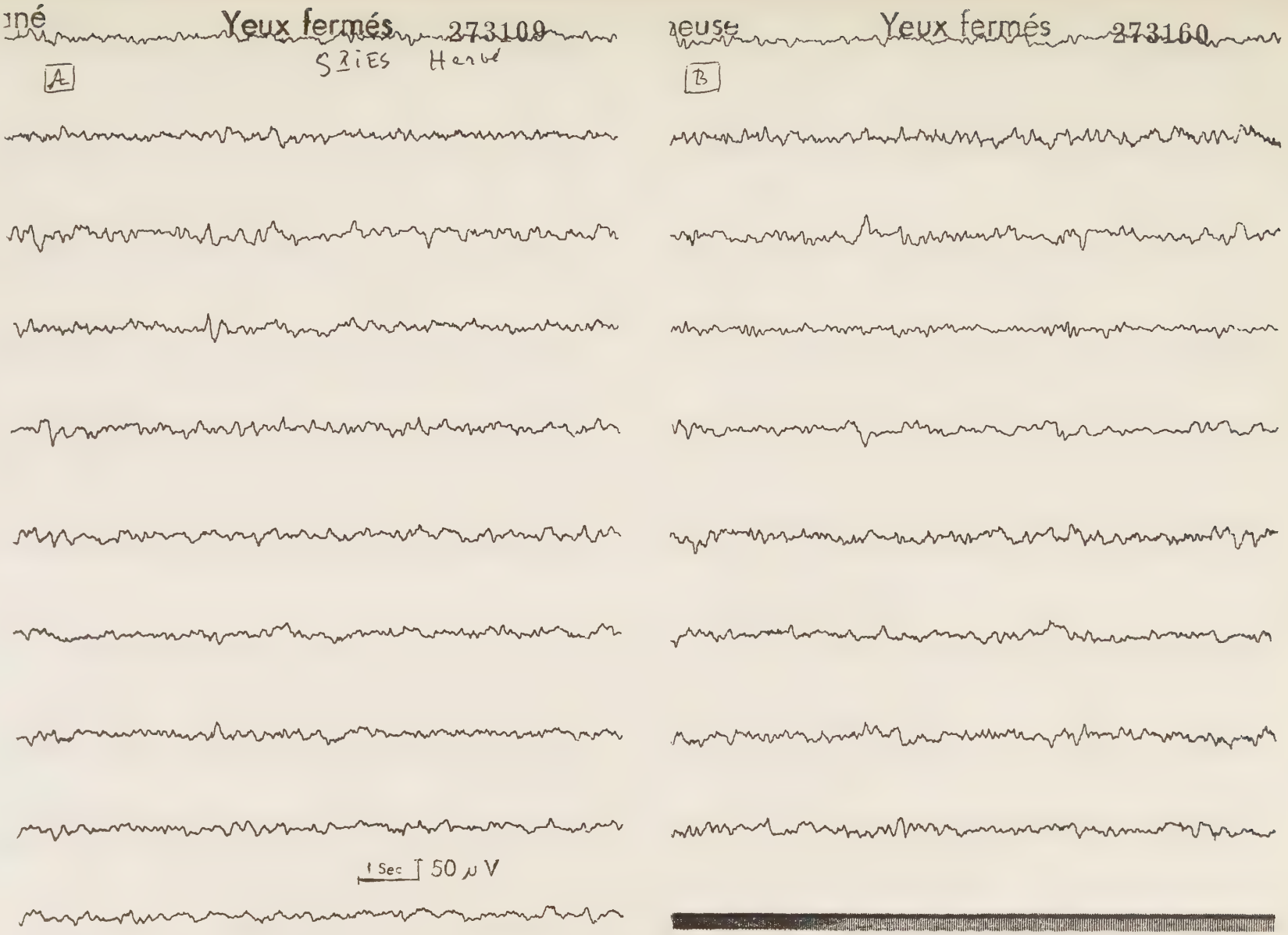
oOo



Tracé spontané Tracé après S.L.I.

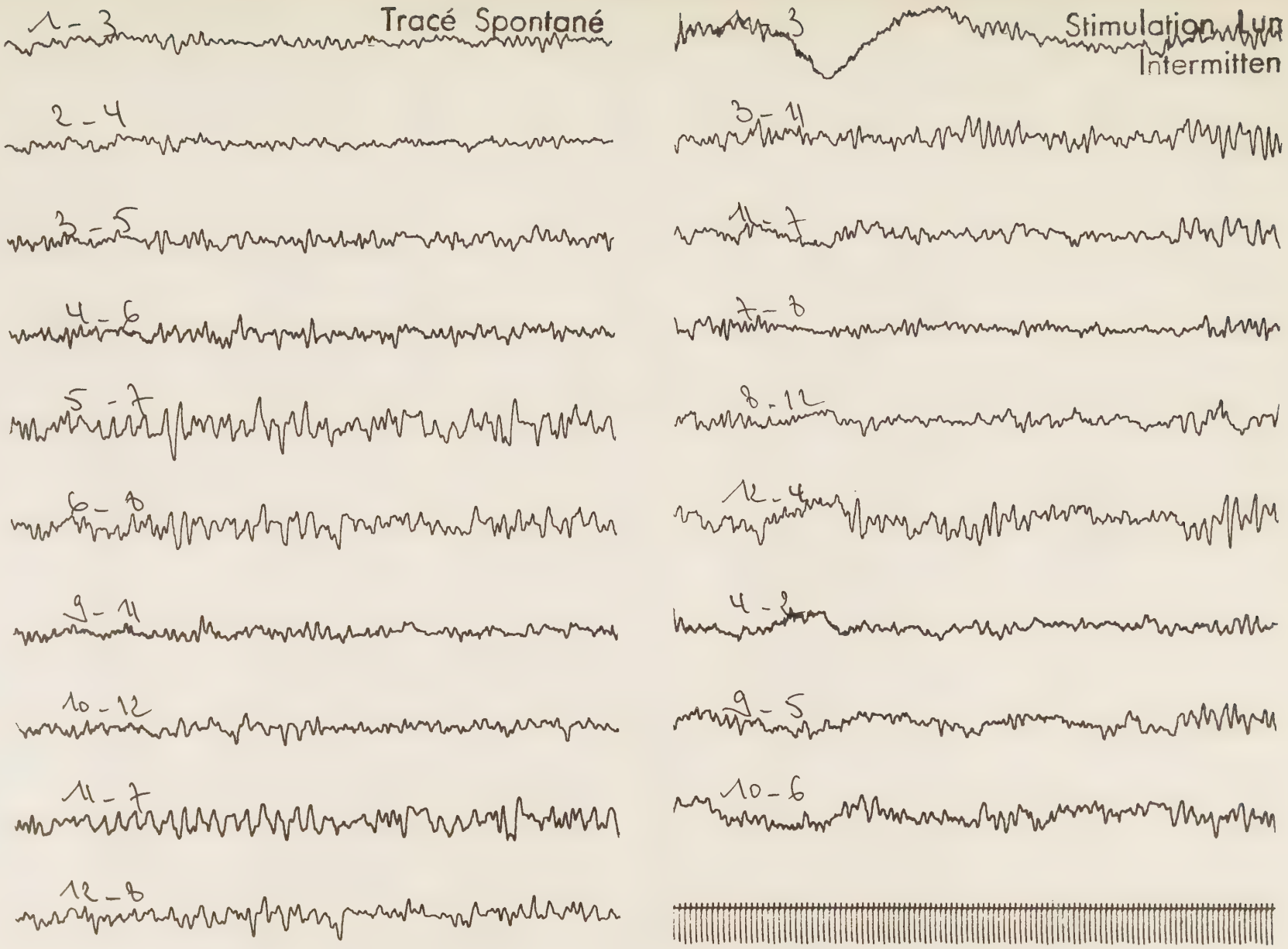
SP... Hervé - fig. 1

A l'âge de 2 ans 8 mois. Avant tout traitement.



Tracé spontané Tracé après S.L.I.

Fig. 2 - Après 6 mois de traitement.



Tracé spontané Tracé après S.L.I.

SP... Hervé - fig. n° 3

Après 2 ans et demi de traitement (0, 75 g).

La survenue d'accidents électriques mineurs sans manifestations cliniques, n'a pas justifié l'augmentation de la posologie.

CONCLUSIONS

Notre travail, concernant 25 enfants atteints de Petit Mal, personnellement observés et suivis pendant une période de 3 ans dans le service du Professeur CHASSAGNE, à la Consultation de Médecine de l'Hôpital Trousseau, nous a permis de mettre en évidence l'efficacité de l'éthosuximide sur la triade du Petit Mal (absences pures, petit mal myoclonique et akinétique), son innocuité et enfin sa spécificité.

1 - Après d'autres auteurs, nous avons pu constater l'action remarquable de cette drogue sur le contrôle du petit mal.

Sur nos 25 enfants traités ainsi, nous évaluons :

à 75 % le pourcentage de contrôles complets,

à 15 % celui des contrôles complets,

à 10 % celui des rechutes, dues en partie à des arrêts intempestifs du traitement.

Il faut noter, cependant, que ces résultats favorables ne s'observent pas dès le début du traitement, mais après un certain temps d'attente, de tâtonnement nécessaire à l'établissement de la dose optima.

On remarque également que l'amélioration clinique précède toujours celle du tracé électrique : celui-ci peut, en effet, ne pas reprendre son aspect normal.

2 - Non moins appréciable est l'innocuité de la drogue :

En effet, nous n'avons constaté aucun accident sanguin grave dans notre série de malades.

Quelques crises généralisées ont été observées, mais seulement au début du traitement, n'empêchant pas sa poursuite.

Quant aux accidents d'ordre digestif, ils sont mineurs, et persistent rarement au-delà du premier mois.

3 - Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'action spécifique de l'éthosuximide sur le petit mal pur.

Nous avons remarqué que dans les formes associées de petit mal, soit avec le grand mal, soit avec l'épilepsie temporale, soit avec encéphalopathie ou troubles du comportement, la drogue restait inefficace sur les autres composantes, nécessitant l'adjonction d'un ou de plusieurs autres anti-comitiaux.

En conclusion, ce sont ces différents avantages qui font de l'éthosuximide le médicament de choix actuel du Petit Mal, sans rien enlever à la valeur incontestable des médications antérieures anti-épileptiques, dont l'emploi est justifié en association, ou en cas d'échec du PM 671.

oOo

Vu, le Président de Thèse :
Professeur S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté :
Le Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - COHADON (F.), LOISEAU (P.) et COHADON (S.)

Résultats du traitement de certaines formes d'épilepsie de type "petit mal" par l'alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide. Revue Neurologique, Mars 1964, p. 201.

2 - COURJON (J.), MIRIBEL (J.), FERRERO

Indication et mode d'administration de l'alpha-éthyl-alpha-méthyl succinimide. Revue de Neurologie. 1962, 106, 394.

3 - COURJON (J.), MIRIBEL (J.) et NIETO

Les Problèmes posés par l'arrêt de la thérapeutique dans le traitement du petit mal. Rev. Neur. Mars 1964, p. 224.

4 - CURNIER (R.D.), KOOI (K.A.), SAIDMANN (L.J.)

Prognosis of pure Petit Mal. A follow-up study. Neurology, 1963, 13, 959.

5 - DONGIER (M. et S.), GASTAUT (H.), ROGER (J.)

Essai d'un nouvel anti-épileptique : alpha-éthyl-alpha-méthyl succinimide, chez l'enfant. Rev. de Neur. 1961, 104, 441.

6 - GASTAUT (H.)

Les épilepsies. Encyclopédie M.C. A 10 P.17.045

7 - GOLDENSOHN (F.), HARDIE (J.)

Ethosuccinimide in the treatment of epilepsy. J.A.M.A. 1962, 180, 840.

8 - GORDON (N.)

Treatment of epilepsy with alpha-éthyl-alpha méthyl succinimide. Neurology 1961, 11, 266.

9 - HEATHFIELD (K.G.) and JEWESBURG (E.C.)

Treatment of Petit Mal with ethosuccinimide. Brit. Med. Journal 1961, n°5.251, 545.

10 - KIORBE (E.), PALUDAN (J.), TROLLE (E.)

Zarontin* in the treatment of Petit Mal and related disorders. Epilepsia, Mars 1964, Vol.5 n°1, 83.

11 - LAIRY (C.)

Lignées psychotiques survenant chez des épileptiques au cours du traitement par éthosuccimide. Rev. de Neur. Mars 1964, p.225.

12 - LAPLANE (D.)

Notions sommaires sur l'électroencéphalogramme des épileptiques. Rev. Prat. 1960, Tome X n°12, p.1.299.

13 - LANTERNIER (J.)

A propos d'un nouvel anti-convulsivant : alpha-éthyl-alpha-méthyl succinimide. Pédiatrie, Lyon, 1962, XVII n°2.

14 - LENNOX (W.G.)

The Petit Mal Epilepsies, their treatment with tridione*. J.A.M.A. 1945, 129,16, 1.069-1073.

15 - LIVINGSTONE (S.) et PAULI (L.)

Ethosuccinimide in the treatment of epilepsy. J.A.M.A. 1962, 180, 822.

16 - LOISEAU (P.), VERGER (P.) et coll.

Evolution du Petit Mal en fonction de la thérapeutique. Eléments cliniques et E.E.G. du pronostic. Sem. Hop. Paris, 1962, TR 38 n°4 th 310.

17 - LORENTZ DE HAAS (A.M.), KUILMAN (M.)

Ethosuccinimide et grand mal. Epilepsia, Mars 1964, T. 110-3,225.

18 - LUGARESI (E.) et VOLTERRA (V.)

Primi osservazinni del un nuovo farmaco contro il picolo Mala. P.M. 671, Clin.Ped.Bologna 1960, 42, 956.

19 - LORGE (P.)

Schweiz. Med. Woch. 1963, 93, 1042.

20 - MIRIBEL (J.) et NICTO (M.)

Crises toniques axiales chez un enfant traité par le PM 671. J. Med. Lyon 1963, 44.

21 - OLMER (J.), MURATORE et coll.

Agranulocytose gravissime après médicament anti-épileptique. Essai de greffe de moëlle osseuse. Presse Médicale 1963, 71, 2257.

22 - PASSOUANT, CADILHAC, RIBSTEIN et coll.

L'électro-encéphalographie au cours de la maturation cérébrale. Aspects physiologiques et pathologiques. Rapport au XVIIIème Congrés de l'Association des pédiatres de langue française - Montpellier 1959.

23 - SOREL (L.) Louvain.

Action anti-épileptique et clinique du PM 671. Acta neurologica et psychiatrica Belgica, 1960, p. 551.

24 - SOREL (L.)

Résultats expérimentaux et cliniques, obtenus au moyen de quelques substances anti-épileptiques récentes. Confinia Neurologica. 1957, tome 17, p.17.

25 - THIEFFRY (St.)

Epilepsies et convulsions essentielles. Encyclopédie Médico-Chirurgicale de Pédiatrie.

26 - TIXIER (L.), MIRIBEL (J.), NIETO (M.)

Utilisation de l'alpha-éthyl-alpha-méthyl-succinimide dans les épilepsies de l'enfant. Revue du Praticien, 1963, 13. 3393.

27 - VOSSEN Von R.

Ueber antikonvulsive Wirkung von succinimiden. Deutsche Med. Wschr. 1958, 83, 29, 1227.

28 - ZIMMERMANN (F.), BURGERMEISTER (B.)

A new drug for petit mal epilepsy. Neurology, 1958, 8, 769.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90